

REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD



RESOLUCIÓN N° 319

De 31 de JULIO de 2024

Que aprueba la Guía para determinar la Causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

EL DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

En uso de sus facultades legales

CONSIDERANDO

Que el artículo 109 de la Constitución Política de la República de Panamá, establece que es función esencial del Estado velar por la salud de la población de la República y que el individuo como parte de la comunidad, tiene derecho a la promoción, protección, conservación, restitución y rehabilitación de la salud y la obligación de conservarla;

Que el Decreto de Gabinete No.1 de 15 de enero de 1969, creó el Ministerio de Salud, para la ejecución de las acciones de promoción, protección, reparación y rehabilitación de la salud, que por mandato constitucional son responsabilidad del Estado. Como órgano de la función ejecutiva, el Ministerio de Salud, tendrá a su cargo la determinación y conducción de la política de salud del Estado;

Que la Ley 419 de 1 de febrero de 2024 que regula los medicamentos y otros productos para la salud humana y la adquisición pública de medicamentos, otros productos para la salud humana, insumos de salud, dispositivos y equipos médicos, y dicta otras disposiciones, al igual que su reglamentación, constituyen el marco regulatorio para todas las actuaciones que involucren productos farmacéuticos, que conlleva un régimen de fiscalización de los medicamentos y demás productos para la salud humana, así como los aspectos relacionados a la calidad, seguridad y eficacia de estos;

Que el Decreto Ejecutivo No. 27 de 10 de mayo de 2024 que reglamenta la Ley 419 de 1 de febrero de 2024 señala que las acciones de farmacovigilancia comprenden la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas a los medicamentos de uso humano, y se establecen los objetivos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y del Centro Nacional de Farmacovigilancia;

Que dentro de los objetivos del sistema Nacional de Farmacovigilancia es detectar la aparición de reacciones adversas y fallas terapéuticas de los medicamentos para la toma oportuna de acciones correspondientes encaminadas a prevenir y gestionar riesgos; así como también, optimizar los mecanismos de comunicación para la notificación de sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas de los medicamentos;

Que en virtud de lo señalado, se hace necesario emitir la Guía para determinar la Causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), y así brindar los conceptos básicos empleados en el análisis de causalidad que emplea el Centro Nacional de Farmacovigilancia para ser aplicados en los análisis de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que llevan a cabo los componentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia;

Que en virtud de lo antes expuesto,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar la Guía para determinar la Causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) contenida en el Anexo 1 de la presente Resolución.



ARTÍCULO SEGUNDO: Señalar que la Guía establecida en el Artículo Primero de la presente Resolución, es de estricto cumplimiento para todos los componentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

ARTÍCULO TERCERO: Corresponde a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, por medio del Centro Nacional de Farmacovigilancia, la responsabilidad de divulgar, monitorear y evaluar el cumplimiento de esta Resolución a partir de su promulgación.

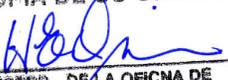
ARTÍCULO CUARTO: La presente Resolución empezará a regir a partir de su promulgación.

FUNDAMENTO DE DERECHO: Constitución Política de la República de Panamá,
Decreto de Gabinete No. 1 de 15 de enero de 1969, Ley 419 de 1 de febrero de 2024 y
Decreto Ejecutivo No. 27 de 10 de mayo de 2024.

COMUNIQUESE Y CUMPLASE.


Mgter. URIEL B. PEREZ M.
Director Nacional de Farmacia y Drogas



FIEL COPIA DE SU ORIGINAL

DIRECTOR DE LA OFICINA DE
ASESORIA LEGAL
MINISTERIO DE SALUD



ANEXO 1



GUÍA PARA DETERMINAR LA CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

AUTORIDADES:

DR. FERNANDO BOYD GALINDO
MINISTRO DE SALUD

DR. MANUEL ZAMBRANO CHANG
VICEMINISTRO DE SALUD

LCDO. JULIO AROSEMENA RUIZ
SECRETARIO GENERAL

MGTER. URIEL B. PÉREZ M.
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS
MGTRA. ALICIA CASTILLO
SUDIRECTORA NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

EQUIPO TÉCNICO DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA

MGTER. EDGAR DOMÍNGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO
Mgter. Fabio Navarro
Lcdo. Jorge Alain
Mgter. Miguel Díaz
Licda. Sulgeis Lasso
Licda. Idalmis Aguilar
Licda. Marilú Fernández
Mgtra. Indira Credidío
Lcda. Ana Cristina Paz

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS 2024



- 1. OBJETIVO:** Brindar los conceptos básicos empleados en el análisis de causalidad que emplea el Centro Nacional de Farmacovigilancia para ser aplicados en los análisis de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que llevan a cabo los componentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- 2. ALCANCE:** Esta Guía tiene como alcance los análisis sobre los reportes de RAM realizados por todos los componentes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- 3. DEFINICIONES:**

Algoritmo de Causalidad: Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías. Estos algoritmos no solamente mejoran la reproducibilidad y la validez de la causalidad, sino que también ayudan a que estas evaluaciones sean explicables. ⁽¹⁾

4. CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD

Señor notificador y evaluador, al momento de evaluar el “Formulario de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos” debe tener en cuenta las siguientes definiciones para la clasificación por causalidad y su justificación. El Centro Nacional de Farmacovigilancia utiliza el algoritmo de Karch & Lasagna modificado para establecer la relación causal entre el fármaco sospechoso y la reacción adversa.

Los criterios de valoración del Algoritmo de Karch & Lasagna modificado son:

SECUENCIA TEMPORAL O CRONOLÓGICA DEL EVENTO (STEMP): Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa.

Tipo de STEMP	Descripción	Puntuación
Compatible	La ingesta del fármaco es anterior a la aparición del acontecimiento descrito y la secuencia temporal es coherente con el mecanismo de acción del fármaco y con el proceso fisiopatológico supuesto de la RAM	+2
Compatible pero no coherente	La ingesta del fármaco es anterior a la aparición del acontecimiento, pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico	+1
No hay información	la información obtenida del formulario es insuficiente para evaluar la secuencia temporal	0
Incompatible	Según los datos que aparecen en el formulario, la secuencia temporal va en contra de la relación de causalidad, o bien esta es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico	-1
RAM aparecida por retirada del fármaco	la RAM aparece después que el fármaco ha sido retirado	-2

CONOCIMIENTO PREVIO (CPREV):

Tipo de CPREV	Descripción	Puntuación
RAM bien conocida	RAM bien conocida a partir de las publicaciones habituales de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso	+2
RAM conocida en referencias ocasionales	RAM documentada en fuentes de información ocasionales	+1
RAM desconocida	RAM no reportadas en las fuentes de información consultadas	0
Existe información en contra de la relación fármaco-RAM	La aparición de la RAM está contra de la relación fármaco-RAM	-1

	DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	
	Guía para determinar la causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)	
Código: CNFV-CRAM-GUIA001	Versión: 01	Fecha de Emisión: JUL/2024
		Página 2 de 4

EFFECTO DE RETIRADA DEL FÁRMACO SOSPECHOSO (RETI):

Efecto de RETI	Descripción	Puntuación
RAM mejora	El acontecimiento mejora con la retirada del medicamento, independientemente de que se haya empleado un tratamiento o de que haya habido una administración única	+2
RAM no mejora	La RAM no mejora con la retirada del fármaco. Nota: Si se trata de RAM mortales o irreversibles, véase RAM mortales o irreversibles	-2
No RETI y RAM no mejora	No se retira el fármaco y la RAM no mejora	+1
No RETI y RAM mejora	No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
No hay información	En el formulario no hay información de la retirada o no del fármaco	0
RAM mortal o irreversible	Este apartado incluye los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes	0
No RETI y RAM mejora por tolerancia	No se retira el fármaco y la RAM mejora por tolerancia	+1
No RETI y RAM mejora por tratamiento	No se retira el fármaco y RAM mejora por el tratamiento	+1

EFFECTO DE REEXPOSICIÓN AL FÁRMACO SOSPECHOSO (REEXP):

Tipo de REEXP	Descripción	Puntuación
Reexposición positiva	Luego de la REEXP aparece la RAM	+3
Reexposición negativa	Luego de la REEXP no aparece la RAM	-1
No hay reexposición o información suficiente	No hay REEXP o ningún tipo de información de esta	0
RAM mortal o irreversible	Este apartado incluye los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes	0
Reacción previa similar con otras especialidades farmacéuticas	RAM previa similar con otras especialidades farmacéuticas	+1
Reacción previa similar con otro fármaco	RAM previa similar con fármaco	+1

EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS (ALTER):

Tipo de ALTER	Descripción	Puntuación
Explicación alternativa más verosímil	Una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente más verosímil que el fármaco sospechoso	-3
ALTER igual o menor	Explicación alternativa con una verosimilitud igual o menor a la del fármaco sospechoso	-1
No hay información	No hay información suficiente en el formulario para poder evaluar la existencia de causas alternativas, aunque estas se puedan sospechar	0
Se descarta	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa	+1

	DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA		CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	
	Guía para determinar la causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)			
	Código: CNFV-CRAM-GUIA001	Versión: 01	Fecha de Emisión: JUL/2024	Página 3 de 4

FACTORES CONTRIBUYENTES (FACON):

Descripción	Puntuación
Información adicional disponible sobre factores del paciente, factores de riesgo, interacciones con otros medicamentos o factores de su enfermedad que pueden haber contribuido a la presentación de la RAM	+1

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (XPLC):

Descripción	Puntuación
Las exploraciones complementarias encaminadas a establecer el diagnóstico diferencial pueden ser de gran ayuda para evaluar la relación de causalidad. Ejm: determinación de los niveles séricos del fármaco, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas de alergias, alteraciones enzimáticas, etc.	+1

Las **categorias de causalidad** descritas por el algoritmo de Karch & Lasagna modificado son las siguientes:

- 4.1 **Definida:** Una RAM que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia al medicamento sospechoso; se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento; y reaparición después de readministración que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente. Puntuación ≥ 8 .
- 4.2 **Probable:** Una RAM que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido; se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente. Puntuación: 6-7.
- 4.3 **Posible:** Una RAM que muestra una relación temporal razonable; puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente. Puntuación: 4-5.
- 4.4 **Condiciona:** El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado. Puntuación: 1-3.
- 4.5 **Improbable:** El evento adverso no está relacionado al medicamento sospechoso. Puntuación: ≤ 0 .

No evaluable/ Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. ⁽²⁾

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA RAM:

1. **Leve: Reacción** que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico.
2. **Moderado:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa.
3. **Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

	DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA	CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA		
	Guía para determinar la causalidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)			
	Código: CNFV-CRAM-GUIA001	Versión: 01	Fecha de Emisión: JUL/2024	Página 4 de 4

ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DEL REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

Calidad	Características
Grado Cero	Cuando no se tiene las fechas de la reacción o de tratamiento.
Grado Uno	Cuando se tiene la fecha de inicio de la reacción adversa y del tratamiento.
Grado Dos	Si además de los datos anteriores se conoce el desenlace y la indicación terapéutica para el fármaco sospechoso y la Conducta.
Grado Tres	Si además de los datos del grado dos se conocen la evolución, el sexo y la edad. Se puede complementar con otros diagnósticos.
Grado Cuatro	Cuando posee todos los datos anteriores y constancia de la reexposición. Se puede complementar con la historia clínica con o sin datos de laboratorios.

Si la notificación resulta como grado dos, tres o cuatro califica para evaluación de probabilidad de relación causal.

Si la notificación resulta como grado uno, puede proceder para evaluación de probabilidad de relación causal, sin embargo, es preciso procurar la obtención de más información para mejorar la calidad de la información del reporte.

Si la notificación resulta como grado cero, no califica para evaluación de probabilidad de relación causal, y se clasifica como No Evaluable/Inclasificable.

5. REFERENCIAS

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30:239-245.
2. [who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf](#)